

Octrooiraad



[10] A **Terinzagelegging** [11] **7512107**

Nederland

[19] NL

[54] Werkwijze ter bereiding van farmaceutische preparaten met antiinflammatoire werking, de door toepassing daarvan verkregen voorwerpen, alsmede werkwijze ter bereiding van verbindingen met anti-inflammatoire werking.

[51] Int.Cl.: A61K31/165, C07D295/18, C07C103/22, C07C103/76.

[71] Aanvrager: Syntex Corporation te Panama.

[74] Gem.: Dr. J.G. Frielink c.s.  
NEDERLANDSCH OCTROOIBUREAU  
Joh. de Wittlaan 15  
's-Gravenhage.

---

[21] Aanvraag Nr. 7512107.

[22] Ingediend 15 oktober 1975.

[32] Voorrang vanaf 13 januari 1967, 7 december 1967.

[33] Land van voorrang: Ver. St. v. Am. (US).

[31] Nummers van de voorrangsaanvragen: 608997, 694771.

[23] --

[61] --

[62] Afsplitsing van O.A. 6800251 (ingediend 8 januari 1968).

---

[43] Ter inzage gelegd 30 januari 1976.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

**BEST AVAILABLE COPY**

Syntex Corporation, te Panama; Panama.

Afsplitsing van O.A. 68.00251, ingediend d.d. 8-1-1968.

Werkwijze ter bereiding van farmaceutische preparaten met anti-inflammatorye werking, de door toepassing daarvan verkregen voorwerpen, alsmede werkwijze ter bereiding van verbindingen met anti-inflammatorye werking.

=====

De uitvinding heeft betrekking op een werkwijze ter bereiding van farmaceutische preparaten met anti-inflammatorye, analgetische, antipyretische en antipruritische werking, door een werkzame stof in een voor therapeutische toepassing geschikte toedieningsvorm te brengen, op de door toepassing van die werkwijze verkregen voorwerpen en op een werkwijze ter bereiding van verbindingen met anti-inflammatorye, analgetische, antipyretische en antipruritische werking, die nodig zijn voor de eerstgenoemde werkwijze.

Gevonden werd, dat de op plaats 6 van de naftaleen-kern gesubstitueerde 2-naftylpropionzuuramiden met formule 1 van het formuleblad, waarin  $R_1$  een alkyl-, cycloalkyl-, alkoxy-, alkylmercapto- of trifluormethylrest of een fluor- of chlooratoom,  $R_2$  en  $R_3$  elk een waterstofatoom of een even-tueel gesubstitueerde alkyl-, cycloalkyl-, aralkyl- of aryl-rest voorstellen, of  $R_2$  en  $R_3$  samen met het stikstofatoom waaraan zij gebonden zijn een heterocyclische ring vormen, die behalve het genoemde stikstofatoom nog een of meer extra heteroatomen kan bevatten, een anti-inflammatorye, analgetische, antipyretische en antipruritische werking vertonen.

De alkyl-, alkoxy- en alkylmercaptogroepen kunnen vertakt zijn en bevatten ten hoogste 6 koolstofatomen. Cycloalkylgroepen zijn die met 3-7 koolstofatomen.

De nieuwe verbindingen hebben grote waarde bij behan-

7512107

deling van ontsteking van de huid, ogen, ademhalingswegen, beenderen en interne organen, van contactdermatitis, allergische reacties en rheumatoïde arthritis. In die gevallen, waarbij genoemde aandoeningen gepaard gaan met pijn, pyrexia en pruritus, gekoppeld aan ontsteking, zijn deze verbindingen bruikbaar voor het verlichten van deze nevenverschijnselen alsmede van de hoofdaandoening. De onderhavige verbindingen zijn bovendien nuttig voor de behandeling van pijn, pyrexia, pruritus en andere syndromen als zodanig, zoals die welke veroorzaakt zijn door beenfractuur, kiespijn, bacterie- en virusinfecties, contact met vergif, neuralgia, neuritis, laceraties, contusies, schavingen en dergelijke.

Volgens de uitvinding past men bij de bereiding van de farmaceutische preparaten als werkzame stof ten minste een verbinding met formule 1 toe. De farmaceutische preparaten worden op gebruikelijke wijze bereid. Bij voorkeur bereidt men preparaten voor orale toediening, bijvoorbeeld oplossingen, suspensies, tabletten, pillen, capsules, poeders, waaronder preparaten met vertraagde werking. De preparaten kunnen ook andere geneesmiddelen bevatten.

Volgens de uitvinding bereidt men verbindingen met formule 1 op voor de synthese van analoge verbindingen bekende wijze; bijvoorbeeld door het overeenkomstige  $\alpha$ -(2-naftylpropionzuur) met behulp van thionylchloride of fosfornpentachloride in het zuurchloride om te zetten en dit laatste te laten reageren met een overmaat ammoniak of met een amine, zoals methylamine, ethylamine, methylethylamine, dimethylamine, diethylamine, pyrrolidine, piperidine, piperazine, N-ethylpiperazine, morfoline, di-(methoxymethyleen)-amine, isopropylamine, aniline, N-methyl-N-cyclopentylamine en dergelijke.

De met de aminen met formule 1 overeenkomende zuren, die als uitgangsstoffen bij de onderhavige werkwijze kunnen worden gebruikt, kunnen eveneens op voor de synthese van analoge verbindingen bekende wijze worden verkregen, zoals

7512107

in bijzonderheden in de hoofdaanvrage 68.00251 is beschreven.

Men kan bijvoorbeeld in de overeenkomstige 2-naftyl-azijnzuren met formule 2 op de  $\alpha$ -plaats een methylgroep invoeren. Daartoe worden de 2-naftylazijnzuurderivaten met formule 2 met gebruikelijke middelen veresterd, zoals bijvoorbeeld met een alkanol in aanwezigheid van boortrifluoride. De verkregen esters laat men reageren met een alkali-metaalhydride, zoals natriumhydride, in een ether als oplosmiddel zoals monoglyme, en daarna met een methylhalogenide zoals methyljodide, waardoor de desbetreffende  $\alpha$ -(2-naftyl-propionzuur esters (esters van de verbindingen met formule 11), verkregen worden. Laatstgenoemde verbindingen kunnen worden gehydrolyseerd door ze in een basische oplossing onder terugvloeikoeling te verhitten.

Bij een andere methode ter invoering van een  $\alpha$ -methylgroep in de 2-naftylazijnzuren laat men een ester van een zuur met formule 2 reageren met een alkaliimetaal of alkali-metaalhydride in een dialkylcarbonaat zoals diethylcarbonaat, waardoor de desbetreffende  $\alpha$ -carbalkoxyderivaten (2-naftyl-malonzuuresters) verkregen worden. Laatstgenoemde verbindingen worden eerst met een equivalent van een alkaliimetaalhydride in een koolwaterstof als oplosmiddel en daarna met een alkylhalogenide behandeld, waardoor de desbetreffende  $\alpha$ -(2-naftyl)  $\alpha$ -carbalkoxypropionzuuresters worden verkregen. Laatstgenoemde verbindingen worden gehydrolyseerd en gedecarboxyleerd tot de overeenkomstige  $\alpha$ -(2-naftyl)propionzuurderivaten.

Bij een andere werkwijze ter bereiding van verbindingen met formule 11, die als uitgangsstoffen bij de onderhavige werkwijze kunnen dienen, gaat men uit van gesubstitueerde 1-tetralonen via een reeks van reacties weergegeven in fig. 1.

Een 1,2-tetralon met formule 3 wordt met een dialkylcarbonaat in aanwezigheid van een alkaliimetaalhydride in een koolwaterstof als oplosmiddel verhit, waardoor de des-

7512107

betreffende carbalkoxyverbindingen met formule 4 verkregen worden. Deze worden dan weer behandeld met een alkalinmetaalhydride in een koolwaterstof als oplosmiddel en vervolgens met een  $\alpha$ -halogenpropionzuurester onder vorming van een 2-carbalkoxy 2-( $\alpha$ -carbalkoxyethyl) 1-tetralon met formule 5. Dit wordt met een zuur gehydrolyseerd tot de 2-( $\alpha$ -carboxyethyl)verbindung met formule 6, die door reduktie een hydroxyverbindung met formule 7 levert. Door katalytische hydrogenering ontstaat hieruit een 1.2.3.4-tetrahydro 2-naftylazijnzuurderivaat met formule 8, dat veresterd wordt tot de verbindung met formule 9 en vervolgens door verhitting met palladium-houtskool als katalysator bij 180°C een dehydrogenering ondergaat tot de overeenkomstige  $\alpha$ -(2-naftyl)propionzuurverbindung met formule 10. Hieruit ontstaat door hydrolyse de desbetreffende  $\alpha$ -(2-naftyl)propionzuurverbindung met formule 11. 5 10 15

Een andere methode waarmee de uitgangsstoffen met formule 11 kunnen worden bereid, bestaat uit de reactie tussen een 2-tetralon met formule 12 met een 1-carbalkoxyalkylideen trifenylfosforan tot het desbetreffende 2-( $\alpha$ -alkoxycarbonyl-ethylideen)tetralien. Deze laatste verbindung geeft bij verhitting met palladium-houtskool als katalysator het desbetreffende  $\alpha$ -(2-naftyl)propionzuuresterderivaat. 20

De onderhavige  $\alpha$ -(2-naftyl)propionzuuramiden bezitten een asymmetrisch koolstofatoom en kunnen dus in enantiomorfe vormen voorkomen. De optische isomeren van de onderhavige derivaten vallen binnen het kader van deze uitvinding. In sommige gevallen heeft de ene enantiomorfe vorm een grotere anti-inflammatoire, analgetische, antipyretische en antipruritische activiteit dan de andere enantiomorfe vorm. 25 30 35

De racematen kunnen met gebruikelijke methoden gesplitst worden, zoals door selectieve biologische afbraak of door het bereiden van diastereoïsomere zouten van de als uitgangsstoffen toe te passen  $\alpha$ -(2-naftyl)propionzuren met een alkaloïde, zoals cinchonidine en het door gefractioneerde kristallisatie scheiden van de diastereoïsomeren.

7512107

De bij de bereiding van de uitgangsstoffen met formule 11 benodigde zuren met formule 2 kunnen eveneens op zichzelf bekende wijze worden verkregen, bijvoorbeeld door een gesubstitueerd naftaleen met formule 13 te laten reageren met acetylchloride in nitrobenzeen in aanwezigheid van aluminiumchloride en het verkregen 2-acetylnaftaleenderivaat met morfoline in aanwezigheid van zwavel op 150°C te verhitten, waarna het verkregen produkt met geconcentreerd zoutzuur onder terugvloeikoeling wordt gekookt onder vorming van het desbetreffende 2-naftylazijnzuurderivaat met formule 2. 5 10

De 1-tetralonenen met formule 3 worden met gebruikelijke methoden bereid, bijvoorbeeld door katalytische hydrogenering van de gesubstitueerde naftalenen, gevolgd door een oxydatie met chroomzuur van de verkregen gesubstitueerde tetralinen. 15

#### Voorbeeld I

Men voegt een suspensie van 2,4 g natriumhydride in 20 ml benzeen bij een mengsel van 23 g  $\alpha$ -(6-fluor 2-naftyl)propionzuur en 450 ml benzeen. Men roert het verkregen mengsel gedurende 4 uren, koelt het daarna af tot 0°C en voegt 19 g oxalylichloride toe. Daarna laat men het mengsel gedurende 4 uren staan, verzadigt het met ammoniak en laat nog 8 uren staan. Vervolgens dampt men het mengsel onder verlaagde druk droog, neemt het residu op in methyleenchloride, wast de oplossing met water tot neutrale reactie, droogt, filtreert en dampt droog. Men verkrijgt op deze wijze  $\alpha$ -(6-fluor 2-naftyl)propionzuuramide. 20 25

Op analoge wijze worden  $\alpha$ -(6-fluor 2-naftyl)propionzuur N-methylamide,  $\alpha$ -(6-fluor 2-naftyl)propionzuur N,N-dimethylamide,  $\alpha$ -(6-fluor 2-naftyl)propionzuur N-ethylamide,  $\alpha$ -(6-fluor 2-naftyl)propionzuur N,N-diethylamide,  $\alpha$ -(6-fluor 2-naftyl)propionzuurpyrrolidide,  $\alpha$ -(6-fluor 2-naftyl)propionzuurpiperidide,  $\alpha$ -(6-fluor 2-naftyl)propionzuurpiperazide,  $\alpha$ -(6-fluor 2-naftyl)propionzuur 4'-methylpiperazide verkregen door de ammoniak te vervangen door methylamine, dimethyla- 30 35

7512107

-mine, ethylamine, diethylamine, pyrrolidine, piperidine, morfoline, piperazine, respectievelijk N-methylpiperazine.

Wanneer men het  $\alpha$ -(6-fluor 2-naftyl)propionzuur vervangt door  $\alpha$ -(6-methyl 2-naftyl)propionzuur (smeltpunt 147-149°C),  $\alpha$ -(6-ethoxy 2-naftyl)propionzuur (smeltpunt 161°C),  $\alpha$ -(6-trifluormethyl 2-naftyl)propionzuur (smeltpunt 114-118°C),  $\alpha$ -(6-chloor 2-naftyl)propionzuur (smeltpunt 140-141°C),  $\alpha$ -(6-methoxy 2-naftyl)propionzuur (smeltpunt 151°C),  $\alpha$ -(6-methylmercapto 2-naftyl)propionzuur (smeltpunt 140°C),  $\alpha$ -(6-tert.butyl 2-naftyl)propionzuur (smeltpunt 142-144°C),  $\alpha$ -(6-n.propoxy 2-naftyl)propionzuur (smeltpunt 121-122°C) of  $\alpha$ -(6-isopropoxy 2-naftyl)propionzuur (smeltpunt 113-114°C), dan verkrijgt men door toepassing van de bovenbeschreven werkwijze de overeenkomstige amiden.

Voorbeeld II

Bestanddelen	Hoeveelheid per tablet, mg
$\alpha$ -(6-methoxy 2naftyl)propionzuuramide	30
maiszetmeel	100
lactose	370
magnesiumstearaat	2

Bovenstaande bestanddelen worden innig met elkaar gemengd en tot enkelvoudige tabletten met inkeping geperst.

Voorbeeld III

Bestanddelen	Hoeveelheid per capsule, mg
$\alpha$ -(6-methylthio 2-naftyl)propionzuuramide	25
lactose	225

Bovenstaande bestanddelen worden gemengd en in een gelatinecapsule No. 1 met harde wand gebracht.

- conclusies -

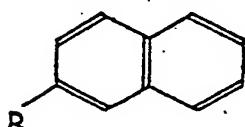
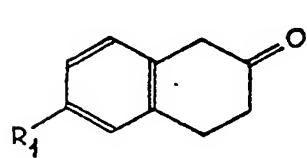
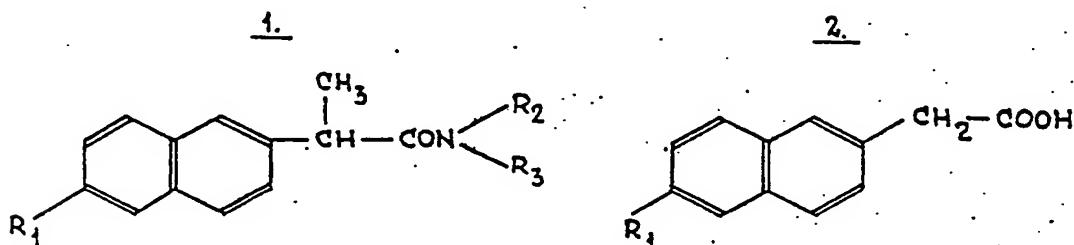
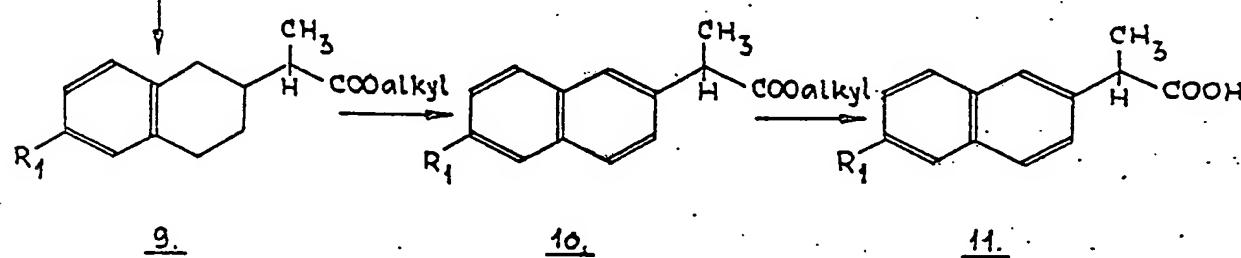
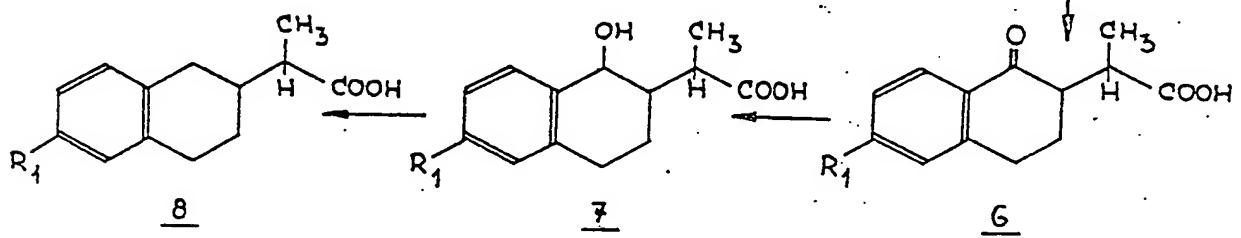
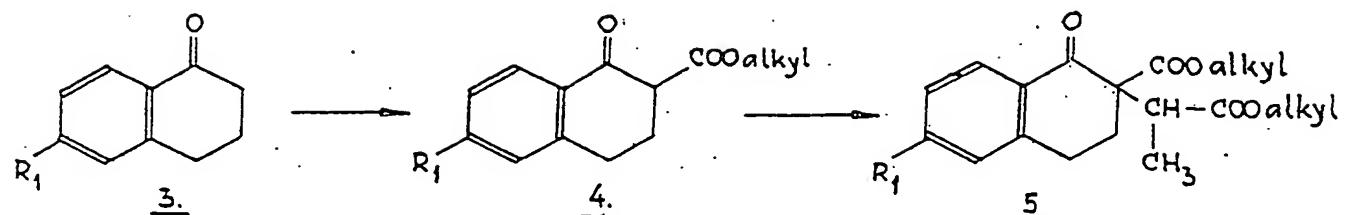
7512107

## CONCLUSIES

1. Werkwijze ter bereiding van farmaceutische preparaten met anti-inflammatoire, analgetische, antipyretische en antipruritische werking, door een werkzame stof in een voor therapeutische toepassing geschikte toedieningsvorm te brengen, met het kenmerk, dat men als werkzame stof een verbinding met formule 1 toepast, in welke formule  $R_1$  een alkyl-, cycloalkyl-, alkoxy-, alkyl-mercapto- of trifluormethylrest of een fluor- of chlooratoom, en  $R_2$  en  $R_3$  elk een waterstofatoom of een eventueel gesubstitueerde alkyl-, cycloalkyl-, aralkyl- of arylrest voorstellen of  $R_2$  en  $R_3$  samen met het stikstofatoom waaraan ze zijn gebonden een heterocyclische ring vormen, die behalve het genoemde stikstofatoom nog één of meer extra heteroatomen kan bevatten. 15
2. Voorwerp, verkregen door toepassing van de werkwijze volgens conclusie 1.
3. Werkwijze ter bereiding van een verbinding met anti-inflammatoire, antipyretische, antipruritische en analgetische werking, benodigd voor de werkwijze volgens de conclusie 1, met het kenmerk, dat men een verbinding met formule 1, waarin  $R_1$ ,  $R_2$  en  $R_3$  de in conclusie 1 aangegeven betekenis hebben, op voor de synthese van analoge verbindingen bekende wijze bereidt. 20 25

\* \* \* \* \*

7512107



SYNTEX CORPORATION  
Panama, Panama

7512107

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**